

PCT
 WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
 Internationales Büro
 INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
 INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)



(51) Internationale Patentklassifikation ⁷ : A61K 9/70, 9/00, 9/20	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/10539 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 2. März 2000 (02.03.00)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/05549 (22) Internationales Anmeldedatum: 31. Juli 1999 (31.07.99) (30) Prioritätsdaten: 198 37 073.3 17. August 1998 (17.08.98) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME GMBH [DE/DE]; Ir- licher Strasse 55, D-56567 Neuwied (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): ASMUSSEN, Bodo [DE/DE]; Im Schlossgarten 10, D-56170 Ben- dorf-Sayn (DE). HORSTMANN, Michael [DE/DE]; Fürst-Friedrich-Karl-Strasse 9, D-56564 Neuwied (DE). (74) Anwalt: FLACCUS, Rolf-Dieter, Bussardweg 10, D-50389 Wesseling (DE).	(81) Bestimmungsstaaten: AU, BR, CA, CN, CZ, HU, IL, IN, JP, KR, MX, NZ, PL, RU, TR, US, ZA, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i> <i>Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen</i> <i>Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen</i> <i>eintreffen.</i>	

(54) Title: ACTIVE INGREDIENT SUPPORT IN THE FORM OF A FILM

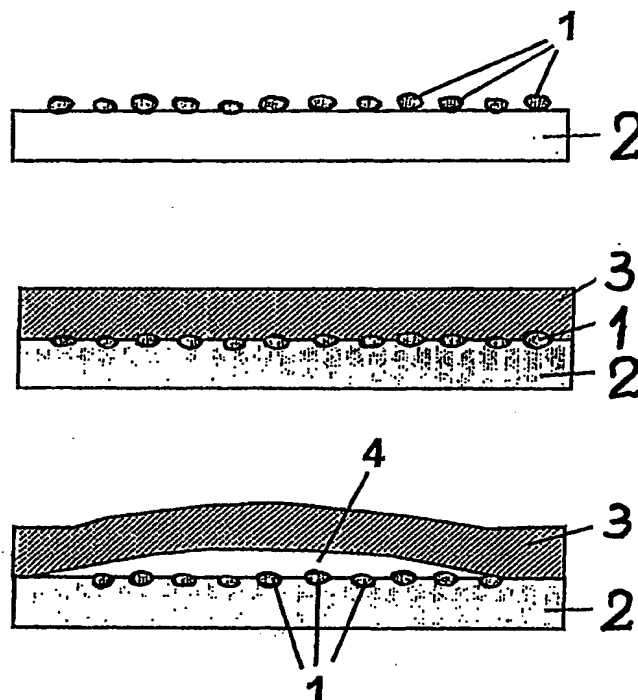
(54) Bezeichnung: FOLIENFÖRMIGE WIRKSTOFFTRÄGER

(57) Abstract

The invention relates to a active ingredient support in the form of a film. Particles of a substrate containing an active ingredient are deposited on the surface of said support which is characterised in that said particles are solidly fixed onto the surface of said active ingredient in the form of a film or are embedded in said surface.

(57) Zusammenfassung

Ein folienförmiger Wirkstoffträger mit auf seiner Oberfläche aufbringbaren Partikeln eines wirkstoffhaltigen Substrates ist dadurch gekennzeichnet, daß die Partikel mit der Oberfläche des folienförmigen Wirkstoffträgers in fester Verbindung stehen bzw. in diese eingebettet sind.



LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland		Republik Mazedonien	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	NZ	Neuseeland		
CM	Kamerun		Korea	PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

Folienförmige Wirkstoffträger

Die Erfindung betrifft einen folienförmigen Wirkstoffträger mit auf seiner Oberfläche aufbringbaren Partikeln eines wirkstoffhaltigen Substrats.

Im Mundbereich und auf dessen Schleimhäuten anzuwendende Darreichungsformen sind bekannt.

US 3,444,858 beschreibt Medikamentstreifen auf Basis eines gelatineartigen Materials.

Im Dokument "New England Journal of Medicine", Band 289, Seiten 533 bis 535, sind bereits 1937 Arzneimittel in Folienform beschrieben.

Aus DE-OS 24 49 865 sind Arzneimittelwirkstoffträger in Folienform bekannt, die nebeneinander unterschiedliche Wirkstoffe und Wirkstoffkonzentrationen enthalten.

EP 0 219 762 beschreibt eine wasserlösliche Folie aus Stärke, Gelatine, Glycerin und/oder Sorbit, die mittels eines Walzenauftragsverfahren beschichtet wird. Dabei wird erwähnt, daß sich diese Darreichungsformen auch für chemische Reagenzien, Aromastoffe etc. herstellen lassen.

Die kanadische Patentanmeldung 492 040 beschreibt ein Verfahren zur Herstellung folienförmiger Zubereitungen unter Einsatz eines Wirkstoffs, zusammen mit Gelatine oder Agar, Gluten, Carboxyvinylpolymer, mehrwertigem Alkohol, einem pflanzlichen Schleim, bzw. Wachs und Wasser.

Die EP 0 460 588 offenbart eine zur Herstellung folienförmiger Systeme geeignete Formulierung. Besonders vorteilhaft ist hierbei eine Zusammensetzung aus 20 bis 60 Gew.% Filmbildner, 2 bis 40 Gew.% Gelbildner, 0,1 bis 35 Gew.% Wirkstoff und maximal 40 Gew.% eines inerten Füllstoffs. Als Gelbildner wird unter anderen Stoffen Polyvinylalkohol genannt.

Nach DE-OS 36 30 603 ist es besonders vorteilhaft, eine flächenhafte Dosierungsform auf einem als Trennfilm ausgebildeten Trägermaterial dosisweise abziehbar aufzubringen.

US 4,128,445 und US 4,197,289 diskutieren mögliche technische Lösungen der Beladung von Trägermaterial mit Wirkstoffen. Beschrieben werden Beladungsverfahren in trockenem und feuchtem Milieu, welche eine gleichmäßige Verteilung von Wirkstoffen auf diesen Schichten zum Ziel haben oder auch auf elektrostatischem Wege erfolgen können.

US Re 31764 offenbart eine detaillierte Darstellung von Möglichkeiten zur tropfenförmigen Applikation pharmazeutischer Wirkstoffe auf flache Substrate. Dabei werden Mechanismen von piezoelektrischem Aufbringen der Wirkstoffe unter Zuhilfenahme elektrischer Felder beschrieben.

US 5,089,307 beschreibt einen heißsiegelbaren, eßbaren Film auf Basis von wasserlöslichen Polysacchariden, mehrwertigen Alkoholen und Wasser. Dabei werden jedoch nur Nahrungsmittelanwendungen, nicht aber Arzneianwendungen beschrieben.

Aus US 5,714,007 ist die Beaufschlagung von Oberflächen pharmazeutischer Formulierungen mit pulverförmigen Wirkstoffen bekannt. Dabei wird mittels elektrostatischer Aufladung von Wirkstoffpartikeln bei entgegengesetzter Ladung des Arzneimittelträgers eine über Spannung, Polarität oder Dauer kontrollierte Wirkstoffbeladung ebenflächiger Schichten durchgeführt.

Die US 4,851,394 beschreibt eßbare Filme auf Basis von Glucomannan und Glycerin als Hülle von Weichkapseln oder als beim Verzehr auflösbare Lebensmittelverpackungen.

Die US 5,232,704 offenbart orale Arzneiformen, bei welchen eine Auftriebskraft durch mittels Flüssigkeitszutritt erfolgende Gaserzeugung als Mittel einer verlängerten Verweilzeit im Magen mit dem Ziel einer verlängerten Wirkungsdauer eingesetzt wird.

Die US 5,047,244 beschreibt folienförmige Systeme mit vorteilhaft zweischichtigem Aufbau aus einer wasserquellbaren Schicht und einem wasserunlöslichen Barrierefilm. Das Dokument berichtet über die Verwendung von Polymeren wie Poly-

ethylenglycol, Einsatz von kolloidalem Siliciumdioxid, bioadhäsiven, z.B. carboxyfunktionellen Polymeren, Polyvinylalkohol und anderen Hilfsstoffen.

Die vorstehend beschriebenen Zubereitungen erfüllen jedoch nicht oder nur höchst unvollkommen die nachstehenden Forderungen an Arzneiformen der eingangs genannten Art. Diese Forderungen beinhalten:

- die Wirkstoffdosierung muß äußerst exakt und genau reproduzierbar zubereitbar sein;
- die fertige Arzneiform muß den Wirkstoff unveränderbar in Menge und Qualität enthalten und soll in gewünschter mechanischer Stabilität vorliegen;
- die Arzneiformen müssen den Wirkstoff in vorbestimmbarer Weise nicht unmittelbar und unkontrollierbar, sondern gleichmäßig über einen längeren Zeitraum an den Organismus abgeben;
- bei oraler Applikation muß die Verweildauer im Magen nach Maßgabe einer erwünschten Wirkungsdauer erhöht sein;
- die Auflösungsgeschwindigkeit schwerlöslicher Wirkstoffbestandteile soll erhöht sein;
- bei Verwendung von Folienstücken als fertige Arzneiform zur oralen Applikation sollen diese ihre flächenhafte Form behalten und eine vielfach bei gegossenen Folien zu erwartende Aufrollung vermeiden,

Diese Forderungen werden von den zum Stand der Technik genannten Systemen und Formulierungen nicht zufriedenstellend gelöst. Infolgedessen liegt der Erfindung die Aufgabe zugrunde, einen folienförmigen Wirkstoffträger der im Oberbegriff von Anspruch 1 genannten Art anzugeben, welcher so-

wohl eine exakte und genau reproduzierbare Wirkstoffdosierung als auch eine exakte und genau reproduzierbare Wirkstoffabgabe in einer vorgesehenen Abgaberate ermöglicht und den Wirkstoff gegen vorzeitige Ablösung geschützt auf bzw. in einem mechanisch stabilen folienförmigen Wirkstoffträger enthält.

Die Aufgabe wird bei einem folienförmigen Wirkstoffträger der eingangs genannten Art mit der Erfindung dadurch gelöst, daß die Partikel des wirkstoffhaltigen Substrats mit diesem eine feste Verbindung aufweisen.

Dabei sieht eine Ausgestaltung der Erfindung vor, daß die Partikel mit Hilfe eines Lösemittels auf diesem fixiert sind.

Dabei erfolgt vorteilhaft die Verankerung der Partikel auf der Trägerfolie durch vorübergehende Wechselwirkung mit Feuchtigkeit oder Lösemitteldampf oder unter Einwirkung von Druck und/oder Temperatur.

In einer vorteilhaften Ausgestaltung der Erfindung wird von der Maßnahme Gebrauch gemacht, daß durch Aufbringen einer weiteren folienförmigen Schicht eine Einkapselung der Arzneistoffpartikel erreicht wird.

Die Aufbringung dieser zusätzlichen Schicht kann durch Kalandrieren mit oder ohne Anwendung von Lösemittel oder Wärme erfolgen. Vorteilhaft kann auch durch die Verwendung schmelzbarer Partikel einer wirkstoffhaltigen Zubereitung deren Haftung auf bzw. in der Trägerschicht optimal verwirklicht werden. Bei dieser Ausgestaltung des folienförmigen Wirkstoffträgers ist es von erfindungswesentlicher Bedeutung, daß die weitere folienförmige Schicht wasserdampfdiffusibel ist. Dabei werden durch die aufgebrachte zweite folienförmige Schicht die oberflächlich auf einen Träger aufgebrachten Partikel zusätzlich geschützt und bei der Wahl einer geeigneten Folie die Abgaberate des Wirkstoffs gesteuert, indem sich dabei vorherbestimmbare und insbeson-

dere verzögerte Wirkstoffabgabecharakteristika einstellen lassen.

Wenn dabei die beiden zur Laminierung verwendeten Folien in der Randkontur aufeinander versiegelt werden, kann durch Einsatz gasbildender Komponenten z.B. in wäßrigem Milieu das Laminat als gasgefüllter schwimmfähiger Beutel im Magen als gastroretentives System eingesetzt werden.

Eine weitere Verzögerung der Wirkstoffabgabe kann durch eine spezielle Ausgestaltung der Erfindung dadurch erreicht werden, daß in dem durch Gasentwicklung aufgeblähten Raum des Wirkstoffträgers wenigstens ein weiteres folienförmiges Gebilde enthalten ist, auf dessen Oberfläche wirkstoffhaltige Partikel vorhanden sind, die mit dem Gebilde eine feste Verbindung aufweisen.

Weiterhin können im Hohlraum des Wirkstoffträgers zusätzliche folienförmige Gebilde vorhanden sein, die als Hilfstoffträger zur Gaserzeugung ausgebildet sind.

Die Verwendung des folienförmigen Wirkstoffträgers ist als Darreichungsform für kosmetische, pharmazeutische oder lebensmitteltechnische Produkte vorgesehen.

Weitere Einzelheiten und Vorteile der Erfindung ergeben sich aus der nachstehenden Erläuterung einiger in den Zeichnungen schematisch dargestellter Ausführungsbeispiele. Es zeigen:

Figur 1 bis Figur 6 im Schnitt und in der Seitenansicht unterschiedliche, jedoch ähnliche Ausführungen erfindungsgemäßer folienförmiger Wirkstoffträger.

Figur 1 zeigt im Schnitt einen folienförmigen Wirkstoffträger (2), bestückt mit auf diesem fest verankerten Partikeln (1) eines wirkstoffhaltigen Substrats. Dabei kann von der Maßnahme Gebrauch gemacht sein, daß bei schwerlöslichen

Arzneistoffen eine mikronisierte Form des Wirkstoffs bei Korngrößen von unter 50 µm, bevorzugt unter 5 µm, homogen auf der Oberfläche aufgebracht und unter Vermeidung von Agglomeration auf der Oberfläche fixiert wird. Dabei kann für den folienförmigen Arzneiträger eine leicht wasserlösliche Grundlage gewählt werden.

Figur 2 zeigt eine andere Ausgestaltung des folienförmigen Wirkstoffträgers mit Wirkstoffteilchen (1), dem folienförmigen Träger (2) und einem weiteren aufkaschierten folienförmigen Träger (3).

Figur 3 zeigt eine alternative Ausgestaltung des folienförmigen Wirkstoffträgers (2) mit mit dessen Oberfläche fest verbundenen Wirkstoffteilchen (1), der unter Ausbildung eines Hohlraumes (4) mit einer folienförmigen Schicht (3) überdeckt bzw. eingekapselt ist.

Nach der Figur 4 bildet der folienförmige Wirkstoffträger (2) mit der ihn überdeckenden folienförmigen Schicht (3) einen Hohlraum (4), in welchem ein zusätzliches folienförmiges Element (2') mit auf dessen Oberfläche fixierten Wirkstoffpartikeln (1) eingelagert ist. Im Hohlraum (4) sind folienförmige Hilfsstoffträger (5, 6) zur Gaserzeugung vorgesehen. Für deren Aktivierung durch Zutritt von Feuchtigkeit ist die folienförmige Schicht (3) mit wasserdampfdiffusiblem Material ausgebildet. Der Wirkstoffträger (2) kann mit auf seiner Oberfläche fixierten Wirkstoffpartikeln bestückt sein.

Wie die Figur 5 zeigt, ist eine weitere alternative Ausgestaltung der Vorrichtung nach der Erfindung mit einem folienförmigen Wirkstoffträger (2) und einer wasserdampfdiffusiblen Schicht (3) unter Ausbildung eines Hohlraumes (4) ausgebildet, in dem sich folienförmige Hilfsstoffträger (5,

6) befinden. Die Wirkstoffpartikel (1) sind auf den inneren Flächen der Schichten (2, 3) fixiert.

Figur 6 zeigt die Vereinzelung eines aus den Schichten (2, 3) bestehenden, mit Wirkstoffpartikeln (1) bestückten Stranges unter Verwendung einer Trennvorrichtung (7). Die in den Figuren 1 bis 6 gezeigten Arzneimittelträger (2, 2') bestehen aus Folie filmbildender Materialien wie beispielsweise Polyvinylalkohol, bevorzugt in teilhydrolysierter Form, bei der zwischen 1 und 20 %, besonders bevorzugt 12 % der Hydroxylgruppen durch Acetylgruppen ersetzt sind, Cellulosederivaten, Gelatine, Pullulan oder anderen Sacchariden, pflanzlichen Gummen und Polyvinylpyrrolidon. Weiter können zur Regulation der Auflöseigenschaften mit Vorteil Zucker, Glucose, Sorbit, Polyethylenglycol und andere wasserlösliche Zusatzstoffe zugesetzt werden. Zusätze von bis zu 30 Gew.% einer oberflächenaktiven Substanz können die Benetzung zu den wirkstoffhaltigen Partikeln (1) verbessern.

Eine Zugabe von bis zu 40 Gew.% eines Füllstoffs hebt die erfindungsgemäßen Vorteile nicht auf und eignet sich ebenfalls zur Moderation der Auflösungsseigenschaften. Hierzu eignen sich ohne Anspruch auf erschöpfende Aufzählung Siliciumdioxid, Titandioxid, Calciumcarbonat, Calciumsulphat, Calciumphosphat, Talkum oder Mischungen dieser Stoffe. Zur Verbesserung der Akzeptanz können auch Aromen zugesetzt werden, die vorteilhaft eine tropfenförmige Innenphase in der Schicht bilden.

Weiterhin sind aromaunterstützende Stoffe wie Natriumsaccharinat, andere Süßstoffe, Salz oder Zuckerderivate zur Verbesserung des geschmacklichen Empfindens einsetzbar, wie z.B. auch niedermolekulare organische Säuren, beispielsweise Apfelsäure, Adipinsäure oder Zitronensäure. Weiterhin verbessern Stabilisatoren wie Antioxidantien die Lagerfähigkeit der anhaftenden Wirkstoffpartikel.

Diese können aus den weiter oben genannten Grundbestandteilen der Folie selbst, aber auch aus mehr lipophilen, z.B. wachs- oder harzartigen Anteilen bestehen.

Thermoplastische Komponenten, auch wasserlösliche Polymere wie Polyethylen, eignen sich zur Einbettung nach Aufbringung auf eine Trägerfolie.

In der Regel dürfen die Wirkstoffe selbst in reiner und gegebenenfalls mikronisierter Form auf einen Träger aufgebracht werden.

Die folienförmigen Produkte oder Vorprodukte weisen bevorzugt eine Dicke von 20 bis 300 µm auf; ihre Größe beträgt vorteilhaft 0,5 bis 8 cm².

Durch das erfindungsgemäße Aufbringen einer zweiten folienförmigen Schicht (3) auf einen Wirkstoffträger (2) können die oberflächlich aufgetragenen Partikel (1) geschützt und eingekapselt werden. Dies kann - je nach Grundmaterial sowie Temperaturempfindlichkeit - durch Heißkalandrieren, Kleben unter Zuhilfenahme von Lösemitteln oder andere, dem Fachmann bekannte Techniken erfolgen.

Durch Weiterverarbeitung z.B. mittels Konturwalzen oder ähnliche formgebende Vorrichtungen kann das Folienlaminat eine gewünschte geometrische Kontur erhalten, beispielsweise eine zur Füllung in Kapseln geeignete Form. Damit lassen sich z.B. deutlich verzögerte Wirkstoff-Abgabecharakteristika erzielen.

Wenn zwei zur Laminierung vorgesehene Folien in der Randkontur miteinander versiegelt werden, können damit weitere besondere Wirkungen erreicht werden.

Einerseits kann damit eine extreme Verzögerung der Wirkstoffabgaberate verwirklicht werden, und andererseits kann das Laminat durch Einsatz gasbildender Komponenten im Innenraum einer als Beutel ausgebildeten erfindungsgemäßen Vorrichtung mit wasserdampfdiffusiblen Schichten als ga-

strotretatives Therapeutikum im Magen- bzw. Intestinaltrakt eingesetzt werden.

Der folienförmige Wirkstoffträger nach der Erfindung ist vielseitig verwendbar, in industriellen Produktionsprozessen mit hohem Ausbringen bei moderaten Kosten herstellbar und löst in optimaler Weise die eingangs gestellte Aufgabe.

A N S P R Ü C H E

1. Folienförmiger Wirkstoffträger mit auf seiner Oberfläche aufbringbaren Partikeln eines wirkstoffhaltigen Substrates, dadurch gekennzeichnet, daß die Partikel mit der Oberfläche des folienförmigen Wirkstoffträgers in fester Verbindung stehen bzw. in diese eingebettet sind.
2. Folienförmiger Wirkstoffträger nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Partikel mit Hilfe eines Lösemittels auf diesem fixiert sind.
3. Folienförmiger Wirkstoffträger nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Partikel unter Einwirkung von Druck und/oder Temperatur auf diesem fixiert sind.
4. Folienförmiger Wirkstoffträger nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß seine mit wirkstoffhaltigen Partikeln angereicherte Oberfläche von einer weiteren folienförmigen Schicht überdeckt ist.
5. Folienförmiger Wirkstoffträger nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß die weitere folienförmige Schicht wasserdampfdiffusibel ist.
6. Folienförmiger Wirkstoffträger nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die beiden folienförmigen Schichten um die wirkstoffhaltigen Partikel einen geschlossenen Hohlraum ausbilden, der eine Gasfüllung umschließt.
7. Folienförmiger Wirkstoffträger nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Gasfüllung das Produkt im Hohlraum enthaltener gasbildender, unter Einfluß von Feuchtigkeit, Temperatur und/oder Licht aktivierbarer Reagenzien ist.

8. Folienförmiger Wirkstoffträger nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß im Hohlraum wenigstens ein weiteres folienförmiges Gebilde enthalten ist, auf dessen Oberfläche wirkstoffhaltige Partikel vorhanden sind, die mit dem folienförmigen Gebilde eine feste Verbindung aufweisen.
9. Folienförmiger Wirkstoffträger nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß im Hohlraum folienförmige Gebilde enthalten sind, die als Hilfsstoffträger für Hilfsstoffe zur Gaserzeugung ausgebildet sind.
10. Folienförmiger Wirkstoffträger nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß Partikel eines schwerlöslichen Wirkstoffs in einer Korngröße unter 50 µm, vorzugsweise unter 5 µm, aufgebracht sind.
11. Verwendung des folienförmigen Wirkstoffträgers als Darreichungsform für kosmetische, pharmazeutische oder lebensmitteltechnische Produkte.

1 / 2

FIG.1

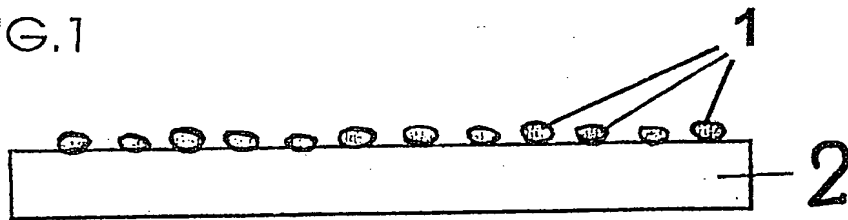


FIG.2

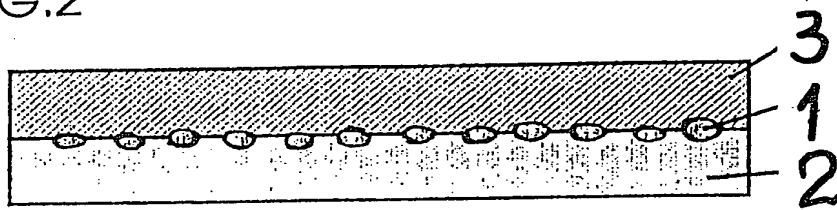
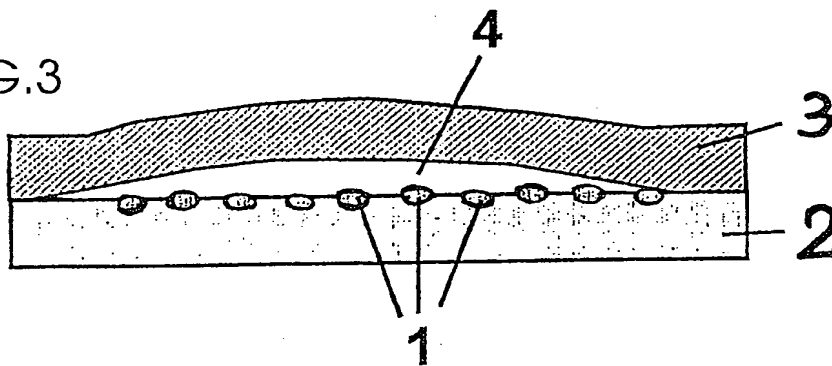
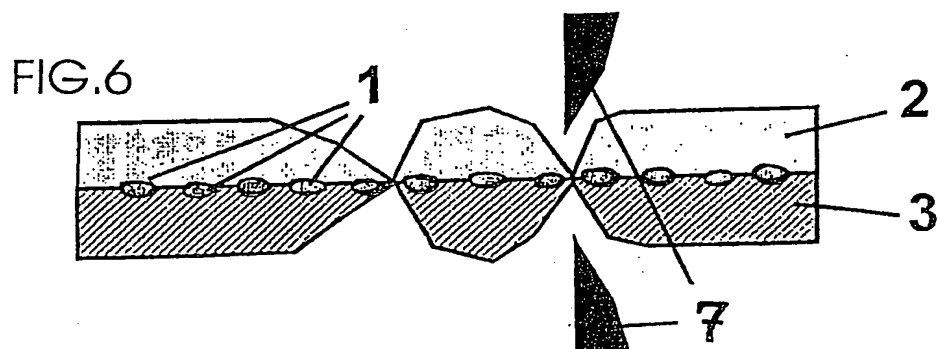
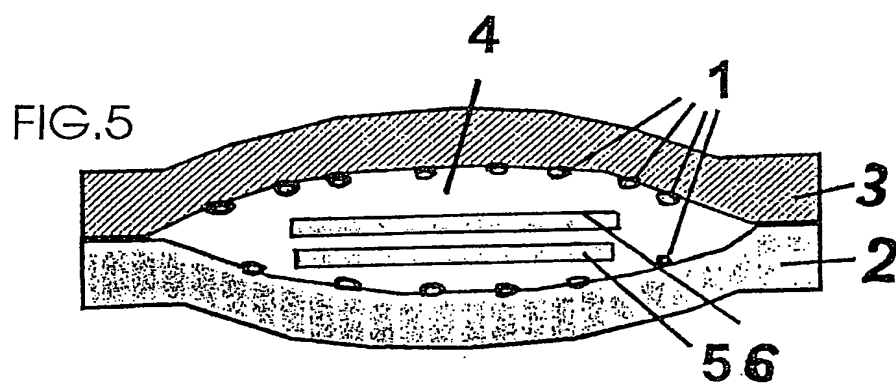
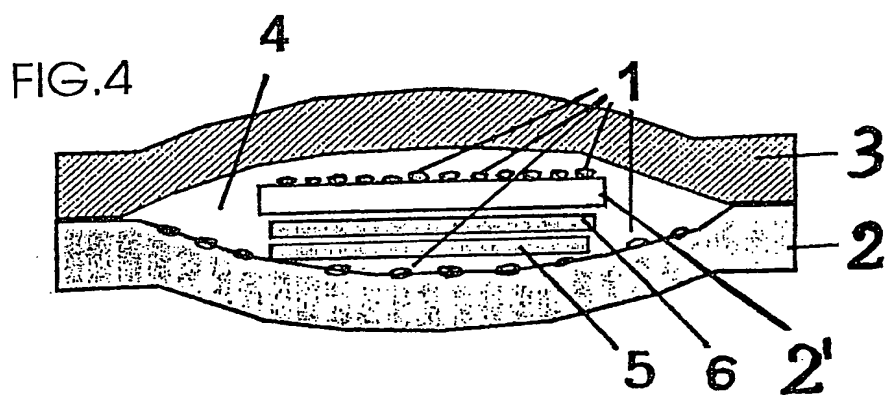


FIG.3





INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 99/05549

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K9/70 A61K9/00 A61K9/20

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	US 4 128 445 A (STURZENEGGER AUGUST ET AL) 5 December 1978 (1978-12-05) cited in the application column 16, line 35 -column 18, line 14 column 19, line 28 -column 26, line 31; figures 3-6 column 27, line 37 -column 28, line 55 column 34, line 47 claims	1-7,10, 11 8,9
X	<p>---</p> <p>US 4 812 315 A (TARABISHI M HISHAM) 14 March 1989 (1989-03-14) column 1, line 45 - line 54 column 2, line 22 - line 25 column 2, line 29 - line 47 claims</p> <p>---</p> <p style="text-align: center;">-/--</p>	1-7,11

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 December 1999

Date of mailing of the international search report

12/01/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer _____

Epskamp, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 99/05549

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 198 00 523 A (LOHMANN THERAPIE SYST LTS) 30 July 1998 (1998-07-30) column 3, line 22 - line 43; figure 4 column 4, line 1 - line 18 column 4, line 67 -column 5, line 6 column 6, line 63 -column 7, line 45 claims 1,2,5,7,8,12,15 ----	1,4-7,11
A	EP 0 307 904 A (CIBA GEIGY AG) 22 March 1989 (1989-03-22) page 3, line 18 - line 46 example 1 ----	1,4-7,11
A	EP 0 090 560 A (MINNESOTA MINING & MFG) 5 October 1983 (1983-10-05) claim 1; figures 1-4 -----	1,4-6,11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/05549

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4128445 A	05-12-1978	AT 365449 B AT 923976 A AU 514195 B AU 2051976 A BE 849377 A CA 1085295 A CA 1087974 A CH 624846 A DE 2656387 A DK 562276 A, B, ES 454207 A FI 763597 A, B, FR 2335206 A GB 1561100 A GR 81307 A IL 51096 A LU 76378 A MC 1117 A NL 7613922 A, B, NO 764242 A, B, NZ 182871 A PH 13279 A PH 16400 A PT 65960 A, B SE 438597 B SE 7614123 A US 4197289 A	11-01-1982 15-06-1981 29-01-1981 22-06-1978 14-06-1977 09-09-1980 21-10-1980 31-08-1981 30-06-1977 16-06-1977 16-03-1978 16-06-1977 15-07-1977 13-02-1980 11-12-1984 16-09-1980 18-01-1978 12-08-1977 17-06-1977 16-06-1977 25-10-1979 27-02-1980 22-09-1983 01-01-1977 29-04-1985 25-08-1977 08-04-1980
US 4812315 A	14-03-1989	NONE	
DE 19800523 A	30-07-1998	AU 6292298 A WO 9831341 A EP 0961611 A NO 993383 A	07-08-1998 23-07-1998 08-12-1999 08-07-1999
EP 0307904 A	22-03-1989	AT 85518 T AU 2236688 A CA 1331341 A DD 282392 A DE 3878361 A DK 516888 A FI 884280 A, B, GR 3007695 T HR 940445 A HU 208920 B IE 62990 B IL 87710 A JP 1102020 A JP 2738936 B KR 9609408 B MX 13023 A NO 178095 B NZ 226210 A PT 88505 A, B SI 8811742 A, B US 4996058 A	15-02-1993 23-03-1989 09-08-1994 12-09-1990 25-03-1993 19-03-1989 19-03-1989 31-08-1993 30-04-1996 28-02-1994 08-03-1995 21-06-1992 19-04-1989 08-04-1998 19-07-1996 01-12-1993 16-10-1995 26-04-1990 01-10-1988 31-12-1996 26-02-1991
EP 0090560 A	05-10-1983	US 4451260 A	29-05-1984

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/05549

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0090560 A		AU 555061 B	11-09-1986
		AU 1283983 A	29-09-1983
		CA 1194797 A	08-10-1985
		JP 58174312 A	13-10-1983
		NZ 203700 A	31-07-1985

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 99/05549

2

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/05549

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE 198 00 523 A (LOHMANN THERAPIE SYST LTS) 30. Juli 1998 (1998-07-30) Spalte 3, Zeile 22 - Zeile 43; Abbildung 4 Spalte 4, Zeile 1 - Zeile 18 Spalte 4, Zeile 67 - Spalte 5, Zeile 6 Spalte 6, Zeile 63 - Spalte 7, Zeile 45 Ansprüche 1,2,5,7,8,12,15	1,4-7,11
A	EP 0 307 904 A (CIBA GEIGY AG) 22. März 1989 (1989-03-22) Seite 3, Zeile 18 - Zeile 46 Beispiel 1	1,4-7,11
A	EP 0 090 560 A (MINNESOTA MINING & MFG) 5. Oktober 1983 (1983-10-05) Anspruch 1; Abbildungen 1-4	1,4-6,11

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/05549

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 4128445 A	05-12-1978	AT 365449 B AT 923976 A AU 514195 B AU 2051976 A BE 849377 A CA 1085295 A CA 1087974 A CH 624846 A DE 2656387 A DK 562276 A, B, ES 454207 A FI 763597 A, B, FR 2335206 A GB 1561100 A GR 81307 A IL 51096 A LU 76378 A MC 1117 A NL 7613922 A, B, NO 764242 A, B, NZ 182871 A PH 13279 A PH 16400 A PT 65960 A, B SE 438597 B SE 7614123 A US 4197289 A	11-01-1982 15-06-1981 29-01-1981 22-06-1978 14-06-1977 09-09-1980 21-10-1980 31-08-1981 30-06-1977 16-06-1977 16-03-1978 16-06-1977 15-07-1977 13-02-1980 11-12-1984 16-09-1980 18-01-1978 12-08-1977 17-06-1977 16-06-1977 25-10-1979 27-02-1980 22-09-1983 01-01-1977 29-04-1985 25-08-1977 08-04-1980
US 4812315 A	14-03-1989	KEINE	
DE 19800523 A	30-07-1998	AU 6292298 A WO 9831341 A EP 0961611 A NO 993383 A	07-08-1998 23-07-1998 08-12-1999 08-07-1999
EP 0307904 A	22-03-1989	AT 85518 T AU 2236688 A CA 1331341 A DD 282392 A DE 3878361 A DK 516888 A FI 884280 A, B, GR 3007695 T HR 940445 A HU 208920 B IE 62990 B IL 87710 A JP 1102020 A JP 2738936 B KR 9609408 B MX 13023 A NO 178095 B NZ 226210 A PT 88505 A, B SI 8811742 A, B US 4996058 A	15-02-1993 23-03-1989 09-08-1994 12-09-1990 25-03-1993 19-03-1989 19-03-1989 31-08-1993 30-04-1996 28-02-1994 08-03-1995 21-06-1992 19-04-1989 08-04-1998 19-07-1996 01-12-1993 16-10-1995 26-04-1990 01-10-1988 31-12-1996 26-02-1991
EP 0090560 A	05-10-1983	US 4451260 A	29-05-1984

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/05549

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0090560 A		AU 555061 B	11-09-1986
		AU 1283983 A	29-09-1983
		CA 1194797 A	08-10-1985
		JP 58174312 A	13-10-1983
		NZ 203700 A	31-07-1985
<hr/>			

